

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP03/00092

22.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 1月10日

出願番号

Application Number:

特願2002-003821

[ST.10/C]:

[JP2002-003821]

出願人

Applicant(s):

武田薬品工業株式会社

REC'D 13 JUN 2003

WIPO

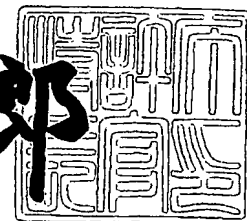
PCT

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月27日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3038773

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 B01457

【提出日】 平成14年 1月10日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 15/24

【発明者】

【住所又は居所】 奈良県生駒市北新町4番6-301号

【氏名】 川上 淳一

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県川西市大和東1丁目10番地15号

【氏名】 怒和 蔚

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府豊中市利倉東1丁目1番5-812号

【氏名】 三木 正敬

【特許出願人】

【識別番号】 000002934

【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社

【代理人】

【識別番号】 100114041

【弁理士】

【氏名又は名称】 高橋 秀一

【選任した代理人】

【識別番号】 100110456

【弁理士】

【氏名又は名称】 内山 務

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005142

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9909276

【包括委任状番号】 9721047

【プルーフの要否】 要

【書類名】

明細書

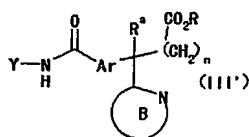
【発明の名称】

縮合イミダゾール化合物の製造方法

【特許請求の範囲】

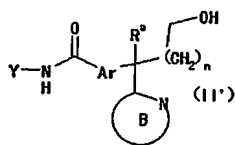
【請求項1】 一般式 (III')

【化1】



〔式中、Rはエステル残基を、 $R^a$ は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Yは水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を還元することを特徴とする、一般式 (II')

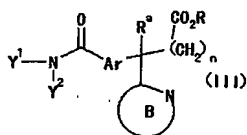
【化2】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項2】 一般式 (III)

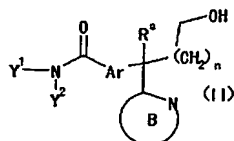
【化3】



〔式中、Rはエステル残基を、 $R^a$ は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、 $Y^1$ および $Y^2$ は同一または異なって水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数

をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (II)

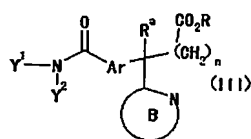
【化 4】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

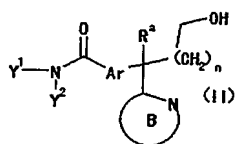
【請求項 3】 一般式 (III)

【化 5】



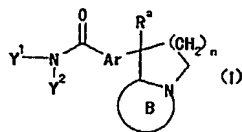
〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>2</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (II)

【化 6】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式(II)の化合物を閉環反応に付す一般式(I)

## 【化 7】

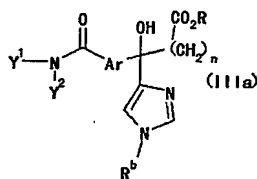


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 4】 環 B が置換基を有していてもよく、式中で表される窒素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から任意に選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個有していてもよい複素環である請求項 1 ないし 3 の製造方法。

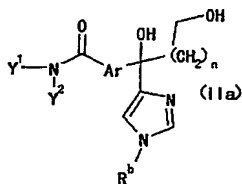
【請求項 5】 一般式 (IIIa)

## 【化 8】



〔式中、R はエステル残基を、Ar は置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup> および Y<sup>2</sup> は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup> は保護基を、n は 1 ないし 3 の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (IIa)

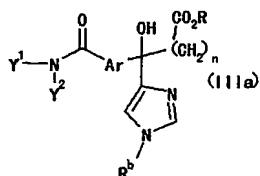
## 【化 9】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

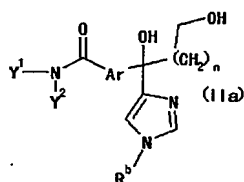
【請求項 6】 一般式 (IIIa)

【化 1 0】



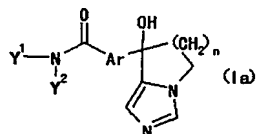
〔式中、Rはエステル残基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (IIa)

【化 1 1】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (IIa) の化合物を閉環反応に付す一般式 (Ia)

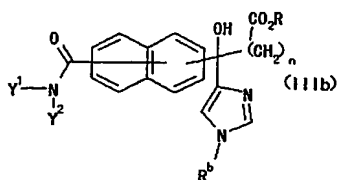
【化 1 2】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

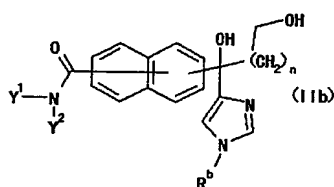
【請求項 7】 一般式 (IIIb)

【化 1 3】



〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (I11b)

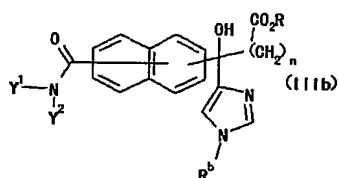
【化 1 4】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 8】 一般式 (IIIb)

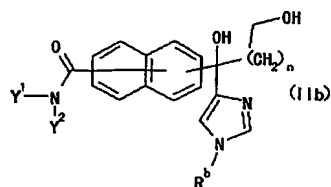
【化 1 5】



〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (I11b)

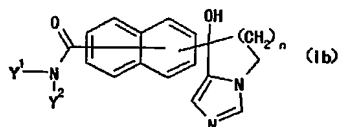


【化 16】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式(IIb)の化合物を閉環反応に付す一般式(Ib)

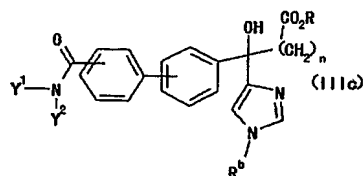
【化 17】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

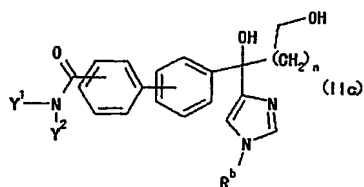
【請求項 9】 一般式 (IIIc)

【化 18】



〔式中、Rはエステル残基を、Y¹およびY²は同一または異なって水素原子または置換基を、Rᵇは保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (IIc)

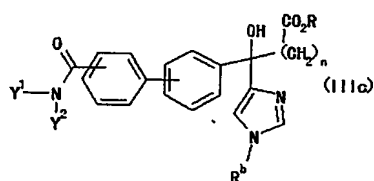
【化 19】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

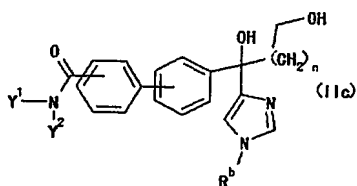
【請求項 10】 一般式 (IIIc)

【化 20】



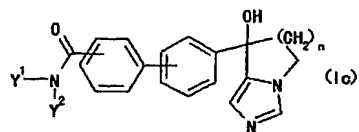
〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (IIc)

【化 21】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (IIc) の化合物を閉環反応に付す一般式 (Ic)

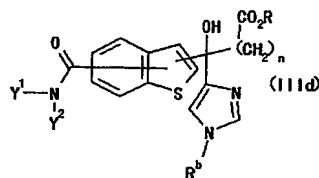
【化 2 2】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

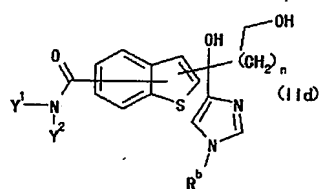
【請求項 1 1】 一般式 (IIIId)

【化 2 3】



〔式中、Rはエステル残基を、 $Y^1$ および $Y^2$ は同一または異なって水素原子または置換基を、 $R^b$ は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (IIId)

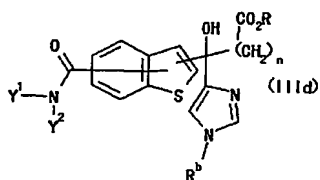
【化 2 4】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

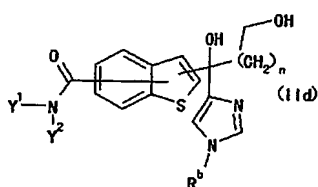
【請求項 1 2】 一般式 (IIIId)

【化 2 5】



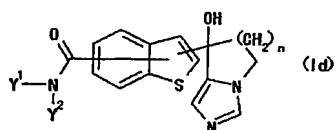
〔式中、Rはエステル残基を、 $Y^1$ および $Y^2$ は同一または異なって水素原子または置換基を、 $R^b$ は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (II d)

【化 2 6】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (II d) の化合物を閉環反応に付す一般式 (Id)

【化 2 7】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 1 3】Y、 $Y^1$ およびRが脂肪族炭化水素基である請求項 1 ないし 1 2 いずれか1項記載の製造法。

【請求項 1 4】金属水素錯化合物がアルカリ金属水素錯化合物である請求項 1 ないし 1 3 いずれか1項記載の製造法。

【請求項 1 5】 アルカリ金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムである請求項 1 4 記載の製造法。

【請求項 1 6】 金属ハロゲン化物がハロゲン化カルシウムである請求項 1 ないし 1 3 いずれか 1 項記載の製造法。

【請求項 1 7】 ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムである請求項 1 6 記載の製造法。

【請求項 1 8】 還元反応において溶媒としてエーテルとアルコールを用いる請求項 1 または 2 記載の製造法。

【請求項 1 9】 エーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことを特徴とする請求項 1 8 記載の製造法。

【請求項 2 0】 エーテルが環式エーテルであり、アルコールが $C_{1-6}$ アルコールである請求項 1 8 または 1 9 記載の製造法。

【請求項 2 1】 環式エーテルがテトラヒドロフランであり、 $C_{1-6}$ アルコールがエタノールまたはメタノールである請求項 2 0 記載の製造法。

【請求項 2 2】 金属水素錯化合物およびハロゲン化カルシウムの存在下エーテル-アルコール溶媒中で、 1) エステル化されたカルボキシル基および 2) N-無置換アミド基またはN-一置換アミド基を有する化合物のエステル化されたカルボキシル基を選択的に還元することを特徴とする 1 級アルコールの製造法。

【請求項 2 3】 エーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことを特徴とする請求項 2 2 記載の製造法。

【請求項 2 4】 金属水素錯化合物がアルカリ金属水素錯化合物である請求項 2 2 記載の製造法。

【請求項 2 5】 ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムである請求項 2 2 記載の製造法。

【請求項 2 6】 金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムであり、ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムであり、エーテルがテトラヒドロフランであり、アルコールがエタノールまたはメタノールである請求項 2 2 記載の製造法。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

## 【発明の属する技術分野】

本発明は、ステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤品として有用な縮合イミダゾール化合物およびその製造中間体の工業的に有用な製造方法に関する。

## 【0002】

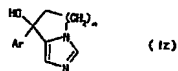
## 【従来技術】

性ホルモンであるアンドロゲンやエストロゲンは細胞の分化・増殖をはじめとして多彩な生理活性を有している。一方、ある種の疾患ではアンドロゲンやエストロゲンが増悪因子として作用することが明らかになっている。生体内におけるアンドロゲンの生合成においてステロイド $C_{17,20}$ リアーゼがその最終段階に関与していることが知られている。すなわち、ステロイド $C_{17,20}$ リアーゼは、コレステロールから生成する17-ヒドロキシプレグネノロンおよび17-ヒドロキシprogesteroneを基質として、デヒドロエピアンドロステロンおよびアンドロステンジオンを生成する。従って、ステロイド $C_{17,20}$ リアーゼを阻害する薬剤は、アンドロゲンの生成を抑制するとともにアンドロゲンを基質として合成されるエストロゲンの生成を抑制し、アンドロゲンやエストロゲンを増悪因子とする疾患の予防および治療薬として有用である。アンドロゲンまたはエストロゲンが増悪因子となる疾患としては、例えば、前立腺癌、前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、乳癌、子宮癌、卵巣癌、乳腺症、子宮筋腫、子宮内膜症、子宮腺筋症、多嚢胞性卵巣症候群等が挙げられる。

## 【0003】

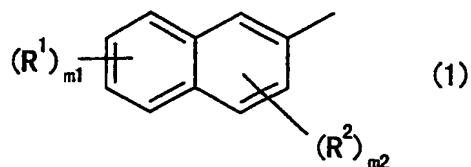
下記一般式 (Iz)

## 【化28】



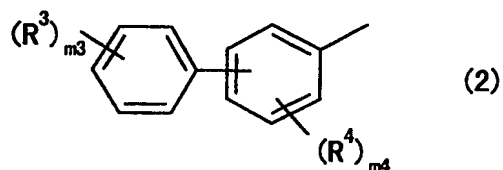
(式中、nは1ないし3の整数を示し、Arは置換基を有していてもよい芳香環を示す。)で表される化合物またはその塩は安全性が高くすぐれたステロイド $C_{17,20}$ リアーゼ阻害剤として有用である。特にArが下記一般式

## 【化 29】



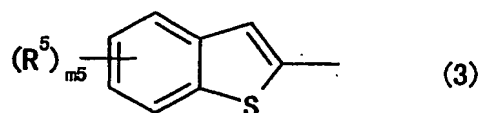
(式中、 $m_1$  は 1 ないし 4 の整数を、 $m_2$  は 0 ないし 3 の整数を示し、 $R^1$  および  $R^2$  は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基、下記一般式：

## 【化 30】



(式中、 $m_3$  は 1 ないし 5 の整数を、 $m_4$  は 0 ないし 4 の整数を示し、 $R^3$  および  $R^4$  は同一または異なってそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基または下記一般式：

## 【化 31】



(式中、 $m_5$  は 1 ないし 4 の整数を示し、 $R^5$  は水素原子、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよい

いアミノ基、アシル基、ハロゲン原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示す) で表される基であり、1)  $R^1$  もしくは  $R^2$ 、2)  $R^3$  もしくは  $R^4$  または 3)  $R^5$  が、置換または無置換のアミド基である前記一般式 (Iz) で表される化合物は有用である。

## 【0004】

ところで水素化ホウ素ナトリウムを用いて、カルボン酸エステルをアルコールに還元する方法としては以下の技術が知られている。1) 水素化ホウ素ナトリウムおよび塩化カルシウム存在下、エステルをテトラヒドロフランまたはアルコール溶媒で還元する方法 (ネイチャー (Nature), 175, p346, 1955; オルガニック プロセス リサーチ アンド ディベロップメント (Org. Pro. Res. & Development), 5, p122-126, 2001); 特開2000-239202号公報)、2) 水素化ホウ素ナトリウム存在下、エステルのt-ブタノール溶液にメタノールを滴下する方法 (シンセティック コミュニケーション (Synthetic Com.), 12, p463-467, 1982); 有機合成化学 第45巻、p1148, 1987)、3) 水素化ホウ素ナトリウム、塩化亜鉛および三級アミン存在下、エステルをテトラヒドロフラン溶媒で還元する方法などが開示されている。

## 【0005】

## 【発明が解決しようとする課題】

現在まで、前記一般式 (I) で表される化合物の工業的に満足のいく製造法は開発されていない。医薬として有用性の高い前記一般式 (I) で表されるステロイド  $C_{17,20}$  リアーゼ阻害剤の早期開発が期待されており、本発明の目的は、前記一般式 (I) で表されるステロイド  $C_{17,20}$  リアーゼ阻害剤およびその製造中間体の工業的に有利な製造法を提供することにある。

## 【0006】

## 【課題を解決するための手段】

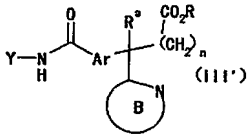
本発明者らは、前記一般式 (I) で表される化合物の製造法について鋭意研究を重ねた結果、意外にも金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物を使用することにより副反応を押さえてカルボン酸エステルを選択的に還元できることを見出し、これらの知見に基づいて本発明を完成するに至った。



すなわち、本発明は、

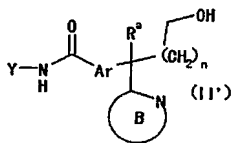
(1) 一般式 (III') )

【化 3 2】



〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Yは水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を還元することを特徴とする、一般式 (II') )

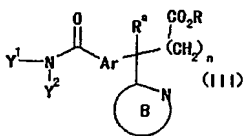
【化 3 3】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

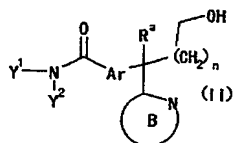
(2) 一般式 (III)

【化 3 4】



〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (II)

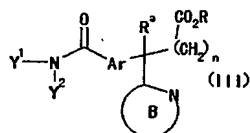
## 【化 3 5】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

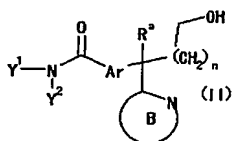
## (3) 一般式 (III)

## 【化 3 6】



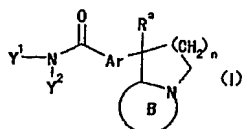
〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (II)

## 【化 3 7】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式(II)の化合物を閉環反応に付す一般式(I)

## 【化 3 8】

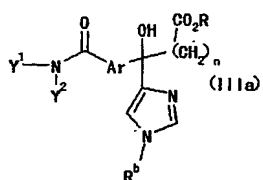


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

(4) 環Bが置換基を有していてもよく、式中で表される窒素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から任意に選ばれるヘテロ原子を1ないし3個有していてもよい複素環である前記(1)ないし(3)の製造方法；

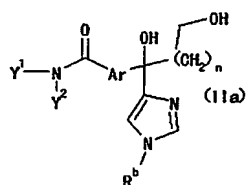
(5) 一般式(IIIa)

【化39】



〔式中、Rはエステル残基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式(IIa)

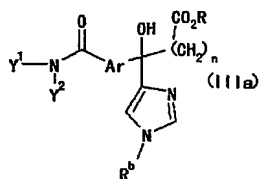
【化40】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

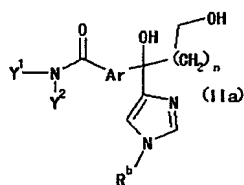
(6) 一般式(IIIa)

【化 4 1】



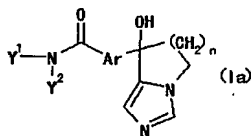
〔式中、Rはエステル残基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (IIa)

【化 4 2】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式(IIa)の化合物を閉環反応に付す一般式(Ia)

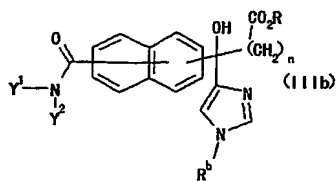
【化 4 3】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

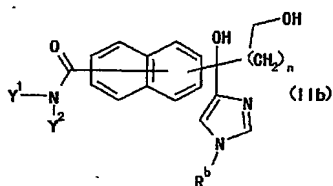
(7) 一般式 (IIIb)

## 【化 4 4】



〔式中、Rはエステル残基を、 $Y^1$ および $Y^2$ は同一または異なって水素原子または置換基を、 $R^b$ は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (I1b)

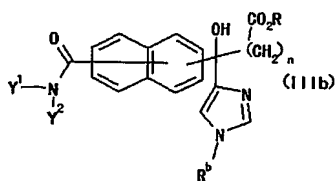
## 【化 4 5】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

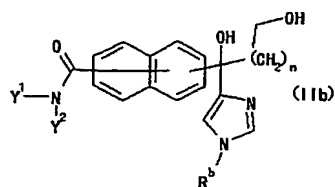
(8) 一般式 (I11b)

## 【化 4 6】



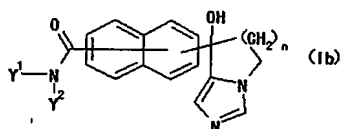
〔式中、Rはエステル残基を、 $Y^1$ および $Y^2$ は同一または異なって水素原子または置換基を、 $R^b$ は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (I1b)

【化 4 7】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式(IIb)の化合物を閉環反応に付す一般式(Ib)

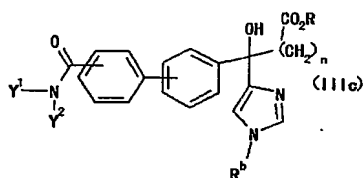
【化 4 8】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

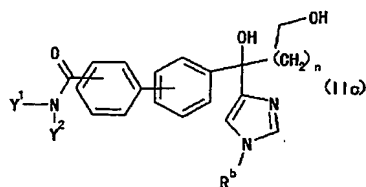
(9) 一般式(IIIc)

【化 4 9】



〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式(IIc)

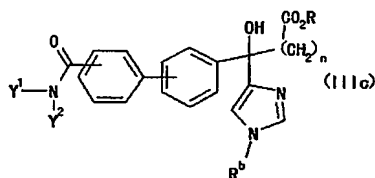
## 【化50】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

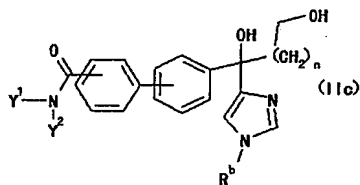
(10) 一般式 (IIIc)

## 【化51】



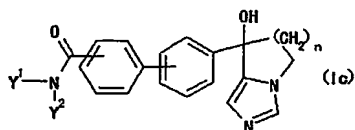
〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (IIc)

## 【化52】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (IIc) の化合物を閉環反応に付す一般式 (Ic)

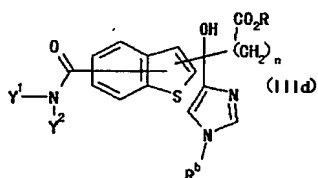
【化 5 3】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

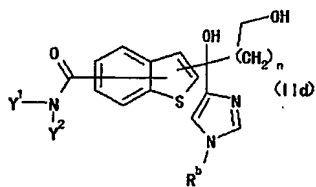
(11) 一般式 (IIId)

【化 5 4】



〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元する、一般式 (IIId)

【化 5 5】

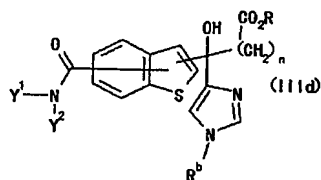


〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

(12) 一般式 (IIId)

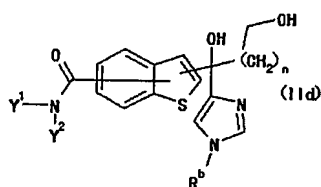


## 【化 5 6】



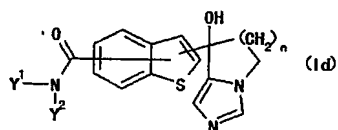
〔式中、Rはエステル残基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、R<sup>b</sup>は保護基を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (IIId)

## 【化 5 7】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (IIId) の化合物を閉環反応に付す一般式 (Id)

## 【化 5 8】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法；

(13) Y、Y<sup>1</sup>およびRが脂肪族炭化水素基である前記 (1) ないし (12) いずれか1記載の製造法；

(14) 金属水素錯化合物がアルカリ金属水素錯化合物である前記 (1) ないし (13) いずれか1記載の製造法；

(15) アルカリ金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムである前記(14)記載の製造法；

(16) 金属ハロゲン化物がハロゲン化カルシウムである前記(1)ないし(13)いずれか1記載の製造法；

(17) ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムである前記(16)記載の製造法；

(18) 還元反応において溶媒としてエーテルとアルコールを用いる前記(1)または(2)記載の製造法；

(19) エーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことを特徴とする前記(18)記載の製造法；

(20) エーテルが環式エーテルであり、アルコールが $C_{1-6}$ アルコールである前記(18)または(19)記載の製造法；

(21) 環式エーテルがテトラヒドロフランであり、 $C_{1-6}$ アルコールがエタノールまたはメタノールである前記(20)記載の製造法；

(22) 金属水素錯化合物およびハロゲン化カルシウムの存在下エーテル-アルコール溶媒中で、1) エステル化されたカルボキシル基および2) N-無置換アミド基またはN-置換アミド基を有する化合物のエステル化されたカルボキシル基を選択的に還元することを特徴とする1級アルコールの製造法；

(23) エーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことを特徴とする前記(22)記載の製造法；

(24) 金属水素錯化合物がアルカリ金属水素錯化合物である前記(22)記載の製造法；

(25) ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムである前記(22)記載の製造法；

(26) 金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムであり、ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムであり、エーテルがテトラヒドロフランであり、アルコールがエタノールまたはメタノールである前記(22)記載の製造法等に関する。

【0007】

以下本発明の内容を詳細に説明する。

Rで示される「エステル残基」とはカルボン酸とエステルを作る基であれば特  
に限定されず有機合成上一般に用いられるものを使用することができるが、例え  
ばそれぞれ置換または無置換の、 $C_{1-8}$ アルキル（メチル、エチル、ヨードエチル  
、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、メタンスルホニルエチル、ト  
リクロロエチル、 $\alpha$ -ブチルなど）、 $C_{2-8}$ アルコキシアルキル（メトキシメチ  
ル、メトキシエチル、メチルチオエチルなど）、 $C_{4-8}$ 2-オキサシクロアルキ  
ル（テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルなど）、 $C_{3-8}$ アルケニル（  
プロペニル、アリル、プレニル、ヘキセニル、フェニルプロペニル、ジメチルヘ  
キセニルなど）、 $C_{6-12}$ アリール（フェニル、トルイル、ジイソプロピルフェニ  
ル、キシリル、トリクロロフェニル、ペンタクロロフェニル、インダニルなど）  
、 $C_{7-19}$ アラルキル（ベンジル、メチルベンジル、ジメチルベンジル、メトキシ  
ベンジル、エトキシベンジル、ニトロベンジル、アミノベンジル、ジフェニルメ  
チル、フェニルエチル、トリチル、ジ- $\alpha$ -ブチルヒドロキシベンジル、フタリ  
ジル、フェナシルなど）、 $C_{2-15}$ アルカノイルオキシアルキル（アセトキシメチ  
ル、アセトキシエチル、プロピオニルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、  
ピバロイルオキシエチル、シクロヘキサンアセトキシエチル、シクロヘキサンカ  
ルボニルオキシシクロヘキシルメチルなど）、 $C_{3-15}$ アルコキシカルボニルオキ  
シアルキル（エトキシカルボニルオキシエチル、イソプロポキシカルボニルオキ  
シエチル、イソプロポキシカルボニルオキシプロピル、 $\alpha$ -ブトキシカルボニル  
オキシエチル、イソペンチルオキシカルボニルオキシプロピル、シクロヘキシル  
オキシカルボニルオキシエチル、シクロヘキシルメトキシカルボニルオキシエチ  
ル、ボルニルオキシカルボニルオキシイソプロピルなど）などを用いることがで  
きる。

好ましくは $C_{1-8}$ アルキルである。

【0008】

Arで示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香  
族炭化水素基」とは単環式もしくは縮合多環式芳香族炭化水素基などであり、好  
ましくは $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素基が用いられる。具体的には例えばフェニル、ナ  
フチル、アントリル、アズレニル、フェナントリル、フェナレニル、フルオレニ

ル、インダセニル、ビフェニレニルヘプタレニル、アセナフチレニルなどのC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素基等が好ましく、より好ましくはフェニル、ナフチル、アントリルなどが、さらに好ましくはベンゼン、1-ナフチル、2-ナフチルなどが用いられる。

# 【0009】

環Bで示される「置換基を有していてもよい含窒素環」における「含窒素環」とは、環系を構成する原子（環原子）として少なくとも1つの窒素原子を含む環をいう。炭素原子のほか酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から任意に選ばれるヘテロ原子1ないし3個含んでいてもよい。

「含窒素環」として具体的に例示すると、例えばピロール、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、チアゾリジン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、1, 2-イミダゾール、1, 3-イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の5ないし6員の単環式含窒素環、および例えばインドリン、イソインドリン、1H-インダゾール、ベンズインダゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1, 2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 $\alpha$ -カルボリン、 $\beta$ -カルボリン、 $\gamma$ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェナトリジン、フェナントロリン、インドリジン、ピロロ[1, 2-b]ピリダジン、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリジン、イミダゾ[1, 5-a]ピリジン、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジン等の8～12員の縮合多環式含窒素環等を用いる

ことができる。好ましくは5ないし6員の単環式含窒素環を用いることができる。

#### 【0010】

Y、Y<sup>1</sup>およびRで示される「脂肪族炭化水素基」としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基および脂環式炭化水素基等が用いられる。

脂肪族炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が用いられる。

ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、n-ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、n-オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等のC<sub>1-10</sub>アルキル基（好ましくはC<sub>1-6</sub>アルキル等）等が用いられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基等が用いられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル基が用いられる。

#### 【0011】

脂肪族炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロ

アルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカンジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が用いられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル等が用いられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が用いられる。

「シクロアルカンジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタンジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサンジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサンジエン-1-イル等の $C_{4-6}$ シクロアルカンジエニル基等が用いられる。

#### 【0012】

ここでArで示される「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の置換基および環Bで示される「置換基を有していてもよい含窒素環」の置換基としては、それぞれ同一又は異なって、必要により有機化学合成の常法により保護されていてもよく、反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば(i)置換されていてもよいアルキル基、(ii)置換されていてもよいアルケニル基、(iii)置換されていてもよいアルキニル基、(iv)置換されていてもよいアリール基、(v)置換されていてもよいアラルキル基、(vi)置換されていてもよいシクロアルキル基、(vii)置換されていてもよいシクロアルケニル基、(viii)置換されていてもよい複素環基、(ix)置換されていてもよいアミノ基、(x)置換されていてもよいイミドイル基（例えば、式 $-C(U')=N-U$ 〔式中、UおよびU'はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（Uは好ましくは水素原子を示す）〕で表される基等）、(xi)置換されていてもよいアミジノ基（例えば、式 $-C(NT'T')=N-T$ 〔式中、T、T'およびT'はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（Tは好ましくは水素原子を示す）〕で表される基等）、(xii)置換されていてもよい水酸基、(xiii)置換されていてもよいチオール基、(xiv)置換されていてもよいアルキルスルフィニル基、(xv)エステル化もしくはアミド化されていても

よいカルボキシ基、(xvi)置換されていてもよいチオカルバモイル基、(xvii)置換されていてもよいスルファモイル基、(xviii)ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、(xix)シアノ基、(xx)イソシアノ基、(xxi)シアネート基、(xxii)イソシアネート基、(xxiii)チオシアネート基、(xxiv)イソチオシアネート基、(xxv)ニトロ基、(xxvi)ニトロソ基、(xxvii)スルホン酸由来のアシル基、(xxviii)カルボン酸由来のアシル基、(xxix)オキソ基等が用いられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

## 【0013】

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等を用いることができる。ここで、アルキル基の置換基としては、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等）、低級アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル等）、置換されていてもよいカルバモイル基（例、5ないし6員の単環式芳香族複素環基（例、ピリジニル等）で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基またはアシル基（例、ホルミル、C<sub>2-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等）で置換されていてもよいカルバモイル基、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノ

カルボニル、1-ピペラジニルカルボニル等)等を用いることができ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

## 【0014】

前記の「置換されていてもよいアルキル基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香族同素または複素環」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

## 【0015】

前記置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等を用いることができる。ここで、アルケニルの置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

## 【0016】

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニルを用いることができる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。



## 【0017】

前記置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_{6-14}$ アリール等を用いることができる。ここで、アリール基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

## 【0018】

前記置換基としての「置換されていてもよいアラルキル基」におけるアラルキル基としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等の $C_{7-11}$ アラルキル等を用いることができる。ここで、アラルキル基の置換基としては前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

## 【0019】

前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル等を用いることができる。ここで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

## 【0020】

前記置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロアルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等の $C_{3-7}$ シクロアルケニル等を用いることができる。ここで、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

## 【0021】

前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、例えば環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子および

窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等を用いることができる。

ここで「芳香族複素環基」としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の単環式芳香族複素環基、および例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、ブテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8～12員の縮合多環式芳香族複素環基（好ましくは、前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環基がベンゼン環と縮合した複素環基または前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環基）、より好ましくは前記した5ないし6員の単環式芳香族複素環基がベンゼン環と縮合した複素環基、とりわけ好ましくはベンゾフラニル、ベンゾピラニル、ベンゾ〔b〕チエニル等）等を

用いることができる。

### 【0022】

ここで「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル等のように前記した単環式芳香族複素環基又は縮合多環式芳香族複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等を用いることができる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、低級アルケニル基（例、ビニル、アリル等の $C_{2-6}$ アルケニル等）、低級アルキニル基（例、エチニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル等）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基等を用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、後述する「置換されていてもよい芳香族同素または複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

### 【0023】

前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていても

よいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等）および $C_{7-11}$ アルキルアリアル基（例えば $o$ -トルイル、 $m$ -トルイル、 $p$ -トルイル、キシリル、メシチル等、好ましくは $C_{1-5}$ アルキル-フェニル等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アシル基（ $C_{1-6}$ アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル等）、アリアル（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリアル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等）、アリアルアルケニル（例、シンナミル等の $C_{8-10}$ アリアルアルケニル、好ましくはフェニル- $C_{2-4}$ アルケニル等）、複素環基（前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジル等）等を用いることができる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

## 【 0 0 2 4 】

また、前記置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル（例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイル等）、 $C_{1-6}$ アルコキシイ

ミドイル、 $C_{1-6}$ アルキルチオイミドイル、アミジノ等)、1~2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基等で置換されていてもよい。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし2個置換していてもよい。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にになって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニルおよび4位に低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノ等を用いることができる。

## 【0025】

前記置換基としての「置換されていてもよいアルキルスルフィニル基」におけるアルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、*sec*-ブチルスルフィニル、*tert*-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルフィニルを用いることができる。ここでアルキルスルフィニルの置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアルキル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

## 【0026】

前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」としては、カルボキシル基、アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、カルバモイル、*N*-モノ置換カルバモイルおよび*N,N*-ジ置換カルバモイルを用いることができる。

ここで「アルコキシカルボニル」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*sec*-ブトキシカルボニル、*tert*-ブト

キシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等の $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（低級アルコキシカルボニル）等を用いることができ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等の $C_{1-3}$ アルコキシカルボニル等が好ましい。該「低級アルコキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等、好ましくはメチル、エチル等）、アシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）、カルボキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ等、好ましくはメトキシ、エトキシ等）等を用いることができる。また、これらの置換基は、同一または異なって1または2ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。

## 【0027】

ここで「アリールオキシカルボニル」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル、1-フェナントキシカルボニル等の $C_{6-14}$ アリールオキシカルボニル等が好ましい。該「アリールオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「アラルキルオキシカルボニル」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等の $C_{7-14}$ アラルキルオキシカルボニル等（好ましくは、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ アルコキシカルボニル等）が好ましい。

。該「アラルキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

ここで「N-モノ置換カルバモイル」としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル等）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の $C_{3-6}$ シクロアルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等）、アリールアルケニル（例、シンナミル等の $C_{8-10}$ アリールアルケニル、好ましくはフェニル- $C_{2-4}$ アルケニル等）、複素環基（例えば前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様のもの等）等を用いることができる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、アリールアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記の置換基としての「アルコキシカルボニル」における置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。

#### 【0028】

ここで「N,N-ジ置換カルバモイル」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては前記した置換基としての「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものを用いることができ、他方の例としては、例えば低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、 $C_{3-7}$ シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等）等を用いることができる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、

1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニルおよび4位に低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル等）、アリール（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニル等を用いることができる。

## 【0029】

前記置換基としての「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」の置換基としては、前記置換基としての「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル基」における「N-モノ置換カルバモイル」、「N,N-ジ置換カルバモイル」の置換基と同様のものを用いることができる。

## 【0030】

前記置換基としての「スルホン酸由来のアシル」としては、例えば前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したもの等を用いることができるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等の $C_{1-6}$ アルキルスルホニル等のアシルを用いることができる。

## 【0031】

置換基としての「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子または前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したもの等を用いることができるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等のアシルを用いることができる。

## 【0032】

$R^a$ は水素原子または置換基を示す。ここで $R^a$ が置換基を示す場合、この置換基とは前記「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。好ましくは低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ等）、ハロゲン原子（例、フッ素



、塩素、臭素、ヨウ素等)、低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、低級アルケニル基(例、ビニル、アリル等の $C_{2-6}$ アルケニル等)、低級アルキニル基(例、エチニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル等)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されていてもよいアミジノ基、置換されていてもよいカルバモイル基(例、5ないし6員の単環式芳香族複素環基(例、ピリジニル等)で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基またはアシル基(例、ホルミル、 $C_{2-6}$ アルカノイル、ベンゾイル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル等)で置換されていてもよいカルバモイル基、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル等)等の基である。好ましくは置換されていてもよい水酸基である。ここで、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、前記の「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものを用いることができる。

### 【0033】

Y、 $Y^1$ および $Y^2$ は同一又は異なって水素原子または置換基を示す。ここでY、 $Y^1$ および $Y^2$ が置換基を示す場合、この置換基とは、同一又は異なって、前記「置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」の置換基と同様な数の同様なものを用いることができる。好ましくは、ハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ等)および $C_{7-11}$ アルキルアリアル基(例えばo-トルイル、m-トルイル、p-トルイル、キシリル、メシチル等、好ましくは $C_{1-5}$ アルキルフェニル等)から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、

ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル等)、アシル基( $C_{1-6}$ アルカノイル(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等)、ベンゾイル、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル等)、ベンゼンスルホニル等)、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等)、フェニル基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル等)、アリール(例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール等)、アラルキル(例、ベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル等)、アリールアルケニル(例、シンナミル等の $C_{8-10}$ アリールアルケニル、好ましくはフェニル- $C_{2-4}$ アルケニル等)、複素環基(前記置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジル等)、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、 $C_{1-6}$ アルキルイミドイル(例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイル等)、 $C_{1-6}$ アルコキシイミドイル、 $C_{1-6}$ アルキルチオイミドイル、アミジノ等)、1~2個の $C_{1-6}$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基等を用いることができる。

## 【0034】

$R^b$ は保護基を示し、有機合成上一般に用いられるものを使用することができ特に限定されないが、例えば、ホルミル、それぞれ置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキルカルボニル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)、フェニルカルボニル、 $C_{1-6}$ アルキル-オキシカルボニル(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-20}$ アラルキル(例えば、ベンジル、フェニルエチル、トリチル、ベンズヒドリルなど)、 $C_{2-10}$ アルキルスルファモイル(例えば、ジメチルスルファモイルなど)、 $C_{1-10}$ アルキルスルホニル(例えば、p-トルエンスルホニル、ベンゼンスルホニル、メチルスルホニルなど)、 $C_{7-10}$ アラルキルオキシ-カルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル- $C_{1-4}$ アルキルオキシ-カルボニルなど)、メ

トキシメチル、ベンジルオキシメチル、トリメチルシリルエトキシメチル、フタロイルまたはN,N-ジメチルアミノメチレンなどを用いることができる。これらの置換基としては、ハロゲン原子、ホルミル、 $C_{1-6}$ アルキル-カルボニル基、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

## 【0035】

金属水素錯化合物とは、具体的例示すれば、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素シアンナトリウム、リチウムトリsec-ブチルボロヒドリド、ナトリウムトリsec-ブチルボロヒドリドなどのアルカリ金属水素錯化合物；その他水素化ホウ素亜鉛などを用いることができ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウムなどのアルカリ金属水素錯化合物であり、より好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムであり、さらに好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

## 【0036】

金属ハロゲン化物とは、具体的に例示すれば、例えば塩化アルミニウム、臭化アルミニウムなどのハロゲン化アルミニウム；ヨウ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチウムなどのハロゲン化リチウム；塩化マグネシウム、臭化マグネシウムなどのハロゲン化マグネシウム；塩化カルシウム、臭化カルシウムなどのハロゲン化カルシウム；その他フッ化ホウ素、塩化鉄、塩化亜鉛、塩化アンチモンなどを用いることができ、好ましくは塩化カルシウム、臭化カルシウムなどのハロゲン化カルシウムであり、より好ましくは塩化カルシウムである。

## 【0037】

エーテルとは2個の炭化水素残基が酸素原子と結合した化合物であり、鎖状および環式エーテルが含まれる。具体的に例示すれば、例えばメチルエーテル、エチルエーテル、プロピルエーテル、ブチルエーテル、イソブチルエーテルなどの脂肪族単一エーテル；メチルエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル、メチルプロピルエーテル、メチルイソプロピルエーテル、メチルブチルエーテル、エチルプロピルエーテル、エチルブチルエーテル、エチルイソアミルエーテルなどの脂肪族混成エーテル；ビニルエーテル、アリル

エーテル、メチルビニルエーテル、エチルビニルエーテルなどの脂肪族不飽和エーテル；アニソール、フェネトール、フェニルエーテル、ベンジルエーテル、フェニルベンジルエーテルなどの芳香族エーテル；酸化エチレン、酸化プロピレン、酸化トリメチレン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサンなどの環式エーテルなどを用いることができる。好ましくはメチルエーテル、エチルエーテルなどの脂肪族単一エーテル；メチルエチルエーテル、メチルプロピルエーテルなどの脂肪族混成エーテル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサンなどの環式エーテルなどであり、より好ましくはテトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジオキサンなどの環式エーテルなどであり、さらに好ましくはテトラヒドロフランである。

## 【0038】

アルコールとは、炭化水素の水素原子を水酸基で置換した、フェノール以外の化合物であり、具体的に例示すれば、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールなどの脂肪族飽和アルコール；アリルアルコール、クロチルアルコール、プロパルギルアルコールなどの脂肪族不飽和アルコール；シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどの脂環式アルコール；ベンジルアルコール、シンナミルアルコールなどの芳香族アルコール；およびフルフリルアルコールなどの複素環式アルコールなどが含まれ、好ましくはメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールなどの脂肪族飽和アルコールであり、より好ましくはメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコールなどのC<sub>1-6</sub>アルコールであり、さらに好ましくはメチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコールであり、さらにより好ましくはメチルアルコール、エチルアルコールであり、最も好ましくはエチルアルコールである。

## 【0039】

本発明において塩とは、例えば無機塩基との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩等を用いることができる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カ

リウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩等を用いることができる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン等との塩を用いることができる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等との塩を用いることができる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との塩を用いることができる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチン等との塩を用いることができ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸等との塩を用いることができる。

## 【0040】

本願発明によれば、金属水素錯化合物およびハロゲン化カルシウムの存在下エーテル-アルコール溶媒中で、1) エステル化されたカルボキシル基および2) N-無置換アミド基またはN-置換アミド基を有する化合物のエステル化されたカルボキシル基を選択的に還元して1級アルコールを製造することができる。

ここでエステル化されたカルボキシル基とは、エステル残基として前記Rと同様な基を有するカルボキシル基をいう。

N-置換アミド基における置換基としては、前記した置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における置換基と同様なものを用いることができる。

## 【0041】

$R^a$  は水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル基、水酸基、チオール基、またはハロゲン原子などが好ましい。

R、Y、 $Y^1$  および  $Y^2$  はそれぞれ同一または異なって  $C_{1-6}$  アルキル基が好ましい。

Ar はナフチル、ベンゾチアゾリル、ピフェニルが好ましい。

環B はイミダゾールまたはトリアゾールが好ましい。

$n$ は1ないし3の整数が好ましく、より好ましくは1または2である。

金属水素錯化合物はアルカリ金属水素錯化合物が好ましく、より好ましくはアルカリ金属水素化ホウ素化合物であり、さらに好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。

金属ハロゲン化物はハロゲン化カルシウムが好ましく、より好ましくは塩化カルシウムである。

$R^b$ は好ましくはトリチル基である。

エーテルは好ましくは環式エーテルであり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

アルコールは好ましくは $C_{1-6}$ アルコールであり、より好ましくはエタノールまたはメタノールである。

本願発明の還元反応においてはエーテルおよびアルコールの混合溶媒を用いることが好ましい。より好ましくはエーテルを溶媒とする反応系にアルコールを加えていくことである。さらに好ましくは環式エーテルを溶媒とする反応系に $C_{1-6}$ アルコールを加えていくことであり、さらにより好ましくはテトラヒドロフランを溶媒とする反応系にエタノールまたはメタノールを加えていくことである。

本願発明の還元反応において特に好ましくは、金属水素錯化合物が水素化ホウ素ナトリウムであり、ハロゲン化カルシウムが塩化カルシウムであり、エーテルがテトラヒドロフランであり、アルコールがエタノールまたはメタノールでありかつテトラヒドロフランを溶媒とする反応系にエタノールまたはメタノールを加えていくことである。

【0042】

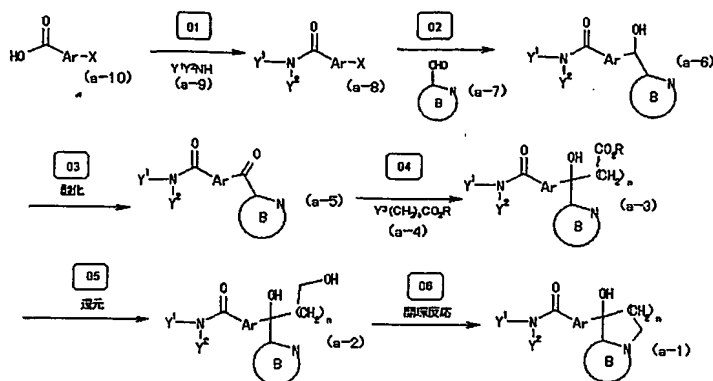
【発明の実施の形態】

次に本発明の一般的実施方法を例を用いてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0043】

〔製造法A〕

## 【化 59】



## 【0044】

〔式中、各記号は前記と同意義であり、Xはハロゲン原子を、 $\text{Y}^3$ は水素原子又はハロゲン原子をそれぞれ示す。〕

## 〔工程01〕

化合物(a-10)またはその反応性誘導体を化合物(a-9)と反応させることにより化合物(a-8)を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、t-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類が挙げられ、好ましくは上記のエーテル類、エステル類、非プロトン性極性溶媒類であり、特に好ましくはテトラヒドロフラン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物(a-10)に対して1～50重量倍

、好ましくは5～25重量倍、特に好ましくは5～10重量倍である。

本反応で用いられるハロゲン化剤としては、例えば塩化チオニル、五塩化リン等が挙げられ、好ましくは塩化チオニルである。また、本反応で用いられる塩化チオニルの使用量は、原料化合物(a-10)に対して1～10当量、好ましくは1～5当量、特に好ましくは1～3当量である。

本反応で用いられる(a-9)の使用量は、原料化合物(a-10)に対して1～10当量、好ましくは1～5当量、特に好ましくは1～3当量である。

本反応で用いられる塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基；例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが挙げられ、特に好ましくはトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンである。また、これら塩基の使用量は、原料化合物(a-10)に対して0～10当量、好ましくは0～5当量、特に好ましくは1～3当量である。

反応温度は通常-80～200℃、好ましくは0～30℃である。

反応時間は通常5分～48時間、好ましくは1～5時間である。

本反応ではハロゲン化剤の代わりに例えば1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の脱水縮合剤を用いてもよい。

【0045】

## [工程02]

化合物(a-8)またはその反応性誘導体をアルキルリチウム等の金属化合物またはマグネシウム等の金属化合物と反応させて有機金属化合物に変換した後、化合物(a-7)と反応させることにより化合物(a-6)を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピ



ルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類が挙げられ、好ましくは上記のエーテル類、脂肪族炭化水素類であり、特に好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、*n*-ヘキサンである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物 (a-8) に対して1～100重量倍、好ましくは20～80重量倍、特に好ましくは50～70重量倍である。

本反応で用いられるアルキルリチウムとしては、例えば*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等のC<sub>1-4</sub>アルキルリチウムが挙げられ、特に好ましくは*n*-ブチルリチウムである。また、本反応で用いられるアルキルリチウムの使用量は原料化合物 (a-8) に対して1～10当量、特に好ましくは2～3当量である。

反応温度は通常-120～0℃、好ましくは-100～-20℃である。

反応時間は通常5分～48時間、好ましくは1～2時間である。

Xがハロゲン原子の場合はマグネシウムを反応させてグリニヤール試薬を得た後、化合物 (a-7) と反応させることができる。化合物 (a-8) に対してマグネシウムを反応させる場合、反応温度は通常-40～60℃、好ましくは-20～40℃である。反応時間は通常5分～48時間、好ましくは1～20時間である。

本反応においてアルキルリチウムで反応させる場合、2-ブロモベンゼントリフルオリドにアルキルリチウムを作用させて得られるアニオン（ベンゼントリフルオリドアニオン）を存在させることにより反応収率を向上させることができる。

【0046】

### [工程03]

酸化剤を用いて化合物 (a-6) を酸化反応させることにより化合物 (a-5) を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はな

いが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ペンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類が挙げられ、好ましくは上記の脂肪族ハロゲン化炭化水素類、エステル類、非プロトン性極性溶媒類であり、特に好ましくはジクロロメタン、酢酸エチル、N,N-ジメチルホルムアミドである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物（a-6）に対して1～50重量倍、好ましくは10～30重量倍である。

本反応で用いられる酸化剤としては、例えばクロム酸-酢酸、Jones試薬、無水クロム酸-ピリジン錯体、二酸化マンガ、炭酸銀-セライト、ジメチルスルホキシド-塩化オキザリル、アルミニウムアルコキシド-ケトン、炭酸トリフェニルビスマス、テトラプロピルアンモニウム-パルテナート、四酸化ルテニウム、次亜塩素酸-酢酸、パーヨードナン化合物等が挙げられ、特に好ましくは二酸化マンガである。また、本反応で用いられる酸化剤の使用量は、原料化合物（a-6）に対して1～30当量、好ましくは10～20当量である。

反応温度は通常-80～200℃、好ましくは30～50℃である。

反応時間は通常5分～48時間、好ましくは3～8時間である。

【0047】

#### [工程04]

化合物（a-5）を化合物（a-4）から調製したリチウム塩（Y<sup>3</sup>；水素原子）または有機亜鉛化合物（Y<sup>3</sup>；ハロゲン原子）と反応させることにより化合物（a-3）を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類が挙げられ、好ましくは上記の脂肪族炭化水素類、芳香族炭化水素類、エーテル類であり、特に好ましくはテトラヒドロフラン、*n*-ヘキサンである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物 (a-5) に対して1～50重量倍、好ましくは10～30重量倍である。

本反応で用いられるリチウムアルキルアミドとしては、例えばリチウムジメチルアミド、リチウムジエチルアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムビストリメチルシリルアミド等が挙げられ、特に好ましくはリチウムジイソプロピルアミドである。また、本反応で用いられるリチウムアルキルアミドの使用量は、原料化合物 (a-5) に対して1～10当量、好ましくは2～4当量である。

反応温度は通常-120～0℃、好ましくは-100～-20℃である。

反応時間は通常5分～20時間、好ましくは30分～2時間である。

本反応において化合物 (a-5) に有機亜鉛化合物（リフォルマツキー試薬：Reformatsky試薬）を反応させて化合物 (a-3) を得る場合、反応温度は通常-80～150℃、好ましくは-40～20℃である。反応時間は通常5分～20時間、好ましくは30分～5時間である。また、本反応で用いられる有機亜鉛化合物の使用量は、原料化合物 (a-5) に対して1～10当量、好ましくは2～5当量である。

リフォルマツキー試薬調製で用いられる亜鉛としては、例えば粉末、削り節、ワイヤー、フォイル等が挙げられ、特に粉末が好ましい。用いられる亜鉛は通常の酸洗浄前処理するほうがよいが、市販品をそのまま用いてもよい。リフォルマツキー試薬調製で用いられる亜鉛の使用量は副原料化合物 (a-4) に対して 1～10 当量、好ましくは 1～3 当量、特に好ましくは 1～2 当量である。リフォルマツキー試薬調製で用いられる溶媒中の水分は、0～0.5%、好ましくは 0～0.02%、もっとも好ましくは 0～0.009% である。また、亜鉛は活性化することが好ましく、用いられる活性化剤としては、例えばヨウ素、1,2-ジブロモエタン、ハロゲン化銅、ハロゲン化銀、クロロトリメチルシラン、モレキュラーシーブ等が挙げられ、特にクロロトリメチルシランが好ましい。また、亜鉛-銅カップル、Rieke-Zn、亜鉛-銀-グラファイト、塩化亜鉛-リチウム、塩化亜鉛-リチウムナフタリド、超音波で活性化した亜鉛および亜鉛化合物等も用いることができる。リフォルマツキー試薬調製の反応温度は通常 -80～150℃、好ましくは -10～40℃ である。反応時間は通常 1 分～20 時間、好ましくは 20 分～1 時間である。

化合物 (a-5) と有機亜鉛化合物の反応を適当な不斉配位子の存在下で行うと光学活性な化合物を得ることができる。不斉配位子としては、例えば光学活性アミノアルコール誘導体や光学活性アミン誘導体が挙げられる。光学活性アミノアルコール誘導体の具体例としてはシンコニン、シンコニジン、キニジン、キニン等のキナアルカロイド、N-メチルエフェドリン、ノルエフェドリン、3-エキソー (ジメチルアミノ) イソボルネオール、1-メチル-2-ピロリジンメタノール、1-ベンジル-2-ピロリジンメタノール、2-[ヒドロキシ (ジフェニル) メチル]-1-メチルピロリジン等が挙げられる。使用する不斉配位子を選択することによって所望の立体配置を有する化合物を得ることができる。

またチタンイソプロポキシド、チタンエトキシド、チタンメトキシド等の有機チタン化合物を用いて化合物 (a-3) をエステル交換させることもできる。

【0048】

#### [工程 05]

金属水素錯化合物と金属ハロゲン化物の存在下、化合物 (a-3) またはその反

応性誘導体を還元反応させることにより化合物 (a-2) を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類が挙げられる。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。好ましくは上記のエーテル類、アルコール類であり、特に好ましくはエーテル類-アルコール類混合溶媒系である。さらに好ましくはエーテル類を反応溶媒とする反応系にアルコール類を加えていくことである。特に好ましくはテトラヒドロフラン-エタノール、テトラヒドロフラン-メタノール混合溶媒であり、さらに好ましくはテトラヒドロフランを反応溶媒とする反応系にエタノールもしくはエタノールを加えていくことである。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物 (a-3) に対して1~50重量倍、好ましくは10~30重量倍である。

本反応で用いられる金属水素錯化合物としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素シアンナトリウム等のアルカリ金属水素錯化合物、その他水素化ホウ素亜鉛等を用いることができ、好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウムなどのアルカリ金属水素錯化合物であり、さらに好ましくは水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素カリウムであり、最も好ましくは水素化ホウ素ナトリウムである。本反応で用いられる金属水素錯化合物の使用量は、原料化合物 (a-3) に対して2~20当量であり、特に好ましくは6~10当量である。

本反応で用いられる金属ハロゲン化物としては、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム等のハロゲン化アルミニウム、ヨウ化リチウム、塩化リチウム、臭化リチウム等のハロゲン化リチウム、塩化マグネシウム、臭化マグネシウム等のハロゲン化マグネシウム、塩化カルシウム、臭化カルシウム等のハロゲン化カルシウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛等のハロゲン化亜鉛、塩化鉄、塩化スズ、フッ化ホウ素等も用いることができ、好ましくは塩化カルシウム、臭化カルシウム等のハロゲン化カルシウム、塩化亜鉛、臭化亜鉛等のハロゲン化亜鉛であり、さらに好ましくは塩化カルシウム、臭化カルシウム等のハロゲン化カルシウムであり、最も好ましくは塩化カルシウムである。本反応で用いられる金属ハロゲン化物の使用量は、原料化合物 (a-3) に対して1～10当量であり、特に好ましくは3～5当量である。

反応温度は通常-80～200℃、好ましくは0～50℃である。

反応時間は通常5分～48時間、好ましくは3～24時間である。

【0049】

#### [工程06]

化合物 (a-2) のアルコールを脱離基に変換した後、塩基存在下または非存在下、反応させることにより化合物 (a-1) を得ることができる。

本反応に用いられる溶媒としては反応に影響をおよぼさない限り特に制限はないが、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；ヘキサン、ペンタン、ヘプタン等の脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、*t*-ブチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ビス2-メトキシエチルエーテル等のエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、ジクロロエタン等の脂肪族ハロゲン化炭化水素類；クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、ベンゾトリフルオリド等の芳香族ハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール等のアルコール類；アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒類が挙げられる。好ましくは上記の芳香族炭化水素類、エーテル類、アルコール類、非

プロトン性極性溶媒であり、特に好ましくはトルエン、テトラヒドロフラン、エタノール、メタノール、アセトニトリルである。さらに好ましくはテトラヒドロフラン、メタノール、アセトニトリルである。これらは一種又は二種以上適宜の割合で混合して用いてもよい。

本反応における溶媒の使用量は、原料化合物 (a-2) に対して 1 ~ 5 0 重量倍、好ましくは 1 0 ~ 3 0 重量倍である。

本反応で用いられる脱離基導入試剤としては、塩化メタンスルホニル、塩化 p - トルエンスルホニル等のハロゲン化アルキルスルホニル；四塩化炭素ートリフェニルホスフィン、N - クロロコハク酸イミドートリフェニルホスフィン、塩化チオニル、塩化リチウム、四臭化炭素ートリフェニルホスフィン、N - ブロモコハク酸イミドートリフェニルホスフィン、三臭化リン、臭化リン、臭化ナトリウム、ヨウ化ナトリウム、イミダゾール-ヨウ素ートリフェニルホスフィン等のハロゲン化剤が挙げられ、好ましくは塩化メタンスルホニル、塩化 p - トルエンスルホニル等のハロゲン化アルキルスルホニルであり、特に好ましくは塩化メタンスルホニルである。本反応で用いられる脱離基導入試剤の使用量は、原料化合物 (a-2) に対して 1 ~ 1 0 当量であり、好ましくは 1 ~ 5 当量であり、特に好ましくは 1 ~ 2 当量である。

本反応で用いられる塩基としては、例えばトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、トリ (n - プロピル) アミン、トリ (n - ブチル) アミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、N, N - ジメチルアニリン、N - メチルピペリジン、N - メチルピロリジン、N - メチルモルホリン等の 3 級アミンが挙げられ、特に好ましくはトリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミンである。また、これら塩基の使用量は、原料化合物 (a-2) に対して 0 ~ 1 0 当量、特に好ましくは 2 ~ 6 当量である。

反応温度は通常 3 0 ~ 1 2 0 °C、好ましくは 5 0 ~ 8 0 °C である。

反応時間は通常 5 分 ~ 4 8 時間、好ましくは 2 ~ 5 時間である。

#### 【 0 0 5 0 】

一般的なりフォルマツキー反応についてはオルガニック・リアクションズ (Organic Reactions)、第 2 2 巻、第 4 2 3 頁、1 9 7 5 年；シンセシス (Synthes

is)、第571頁、1989年; アンゲバンテ・ケミ・インターナショナル・エディション (Angew. Chem., Int. Ed.)、第32巻、第164頁、1993年; アルドリッチミカ・アクタ (Aldrichimica Acta)、第33巻、第52頁、2000年等に記載されており、これらを参考にエチルブロモジンクアセテート ( $\text{BrZnCH}_2\text{COOEt}$  リフォルマツキー試薬) の調製を試みたところ、順調に反応が開始せず急激に反応が起こったり、極端に収率が下がるなど再現性良く調製することができなかった。これらに記載の方法で当該リフォルマツキー試薬を医薬中間体等の製造に適用して安定的に工業実施することは非常に困難である。

次に、ジャーナル・オブ・オルガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第52巻、第4796頁、1987年; オルガノメタリクス (Organometallics)、第3巻、第1403頁、1984年; ブルレチン・デ・ラ・ソサイエテ・チミクエ・デ・フランス (Bull. Soc. Chim. Fr.)、第2471頁、1969年にもエチルブロモジンクアセテート (リフォルマツキー試薬) の調製方法について記載があるが、工業的に不利なジエチルエーテルや酸性条件に不安定で反応性を有するメチラルを使用しているなどの問題点がある。また、エンサイクロペディア・オブ・リイジェンツ・フォウ・オルガニック・シンセシス (Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis)、第2402頁、1995年にはエチルブロモジンクアセテート ( $\text{BrZnCH}_2\text{COOEt}$ ) がジエチルエーテル溶媒中、低温で数日間しか存在せず、比較的不安定であるとの記載もある。

本発明者らはリフォルマツキー試薬を再現性に優れ工業的にも有利に製造することができる方法を鋭意検討したところ、THF中、エチルプロモアセテートに対して過剰量の亜鉛を用いることで、再現性良く製造することに成功した。この方法で得られたエチルブロモジンクアセテート ( $\text{BrZnCH}_2\text{COOEt}$  リフォルマツキー試薬) は意外にもかなり安定で0~5℃で少なくとも1ヶ月以上保存しても製造上実質的に問題なく使用できることが判明した。

本反応で湿気を極力排除すべきことはオルガニック・リアクションズ (Organic Reactions)、第22巻、第423頁、1975年; シンセシス (Synthesis)、第571頁、1989年; アンゲバンテ・ケミ・インターナショナル・エディション (Angew. Chem., Int. Ed.)、第32巻、第164頁、1993年等に記



載のとおりである。亜鉛を過剰量用いることを特徴とし、好ましくは1.5～2当量程度以上である。該亜鉛は粉末状等が好ましく、含量（メタリック亜鉛）95%程度以上であれば市販品のまま用いることができるが、酸や塩基により洗浄前処理することが好ましい。特に市販の亜鉛をそのまま用いる場合はクロロトリメチルシラン等を活性化剤として用いることが好ましい。用いるTHFは当然水分含量が少ないほど良く、0.005%以下が特に好ましい。THFには安定剤（2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルフェノール等）は含まれていてもよいが、もちろん含まれていなくとも良い。まず、亜鉛とTHFの混合物にクロロトリメチルシラン等を加えて亜鉛を活性化し、次いでエチルブロモアセテート（あるいはそのTHF溶液）を滴下するが、エチルブロモアセテートの滴下速度をコントロールすることで急激な温度上昇を回避し、緩徐に調製することができる。得られた混合物の上澄液、あるいは不溶物をろ別して得た溶液をリフォルマツキー反応に用いることができ、場合によっては混合物のまま用いることができる。同様にして他のリフォルマツキー試薬（ $\text{BrZnCH}_2\text{COOR}^{\text{R}}$ ； $\text{R}^{\text{R}}$ はメチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、tert-ブチル等の $\text{C}_{1-4}$ のアルキル基）も調製することができる。

tert-ブチルブロモジンクアセテート（ $\text{BrZnCH}_2\text{COOtBu}$ ）は結晶として単離されている（ジャーナル・オブ・ザ・ケミカル・ソサイエティ・ケミカル・コミュニケーションズ（J. Chem. Soc., Chem. Commun.）、第553頁、1983年）。エチルブロモジンクアセテート（ $\text{BrZnCH}_2\text{COOEt}$ ）はこれまで結晶として単離されていなかったが、今回得られた溶液から初めてエチルブロモジンクアセテートを結晶として単離することに成功した。

これらの方法により、工業的に有利にリフォルマツキー試薬を製造・使用することができる。

#### 【0051】

前記の工程の出発物質となる化合物（a-10）、（a-7）は一般的に知られる有機化学合成法により、または（a-10）；ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ（J. Am. Chem. Soc.）、第65巻、第239頁、1943年、（a-7）；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.

), 第20巻、第721頁、1977年記載の方法もしくはその類似方法で合成することができる。

前記の各工程で得られる化合物は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製しても良く、また反応混合物のまま次の工程の原料として提供することもできる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

また、化合物又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

#### 【0052】

##### 【実施例】

以下に製造例、実施例および参考例を用いて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 【0053】

実施例および参考例中の記号は以下の意味を有する。実施例中の略号は次の意味を有する。

s: シングレット, d: ダブレット, t: トリプレット, q: クワルテット, quint: クインテット, dd: ダブルダブレット, m: マルチプレット, br: 幅広い, J: カップリング定数, 室温: 0~30℃, DMF: ジメチルホルムアミド, THF: テトラヒドロフラン, IPE: イソプロピルエーテル。

#### 【0054】

##### 参考例1: 6-ブロモ-N-メチル-2-ナフタミドの製造

6-ブロモ-2-ナフトエ酸 500g(1.99mol)に酢酸エチル4lとDMF 25mlを加えた。30℃以下で塩化チオニル188ml(2.61mol, 1.3eq)を滴下した。65℃で30分攪拌した。25℃まで冷却後、40%メチルアミンのメタノール溶液408ml(3.93mol, 2eq)とトリエチルアミン558ml(4.01mol, 2eq)の混合物を25℃以下で滴下した。25℃で3時間攪拌した。25℃以下で水2.5lを滴下した。結晶をろ取

。メタノール/水=1/4の混合液1.25lで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥（50℃）して6-ブロモ-N-メチル-2-ナフタミドを422g得た（収率80%）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  3.04 (3H, s), 7.60 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 7.78 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.85 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, s).

【 0 0 5 5 】

参考例 2 : 6- [ヒドロキシ (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル] -N-メチル-2-ナフタミドの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモ-N-メチル-2-ナフタミド105.6g(0.40mol, 1.2eq)にTHF 5.8lを加え、50℃に加温して溶解させた。-65℃以下で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液500ml(0.50mol, 2.4eq)を35分かけて滴下した。-65℃で1時間攪拌した。-65℃以下で1-トリチル-4-ホルミル-1H-イミダゾール112.7g(0.33mol)のTHF 810ml溶液を40分かけて滴下した。-65℃で2時間攪拌した。-20℃以下で飽和塩化アンモニウム水溶液1.5lを滴下、30℃まで加温した。分液後、有機層を飽和食塩水1.5lで2回洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル1lを加え、25℃で3時間攪拌した。結晶をろ取、酢酸エチルで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥（50℃）して6- [ヒドロキシ (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル] -N-メチル-2-ナフタミドを87.9g得た（収率50%）。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  2.82 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 5.76 (2H, q,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.78 (1H, s), 7.06-7.09 (6H, m), 7.26 (1H, s), 7.33-7.42 (9H, m), 7.53 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ) 7.88-7.93 (4H, m) 8.36 (1H, s), 8.55 (1H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ ).

【 0 0 5 6 】

参考例 3 : N-メチル-6- [ (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] -2-ナフタミドの製造

6- [ヒドロキシ (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) メチル] -N-メチル-2-ナフタミド80g(0.15mol)に酢酸エチル2.4l、二酸化マンガ200g(2.3mol, 15eq)を加えた。40~45℃で6時間攪拌した。セライトろ過後、ろ物を酢酸エチル300mlで2回洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸

エチル200ml、IPE 400mlを加え、0℃で2時間攪拌した。結晶をろ取、IPE 200mlで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)してN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミドを69.8g得た(収率88%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3.07 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.39 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 7.11-7.19 (6H, m), 7.30-7.39 (9H, m), 7.57 (1H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.81-8.01 (4H, m), 8.29 (2H, dd,  $J=8.6, 1.4\text{Hz}$ ), 8.99 (1H, s).

【0057】

参考例4 : エチル 2- { 6- [ (メチルアミノ) カルボニル ] - 2-ナフチル } - 2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテートの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン7.1ml(50.6mmol, 3eq)をTHF 200mlに加えた。-73~-68℃で1.6M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液31.6ml(50.6mmol, 3eq)を10分かけて滴下した。-75~-68℃で10分攪拌後、-75~-70℃で酢酸エチル5mlを5分かけて滴下した。-75~-70℃で30分攪拌後、-75~-65℃でN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド8.8g(16.8mmol)のTHF 22ml溶液を5分かけて滴下した。-75~-65℃で30分攪拌後、-30℃に加熱した。5分攪拌後、-70~-40℃で飽和塩化アンモニウム水溶液50mlを滴下後、室温まで昇温した。分液後、水層を酢酸エチル100mlで再抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水50mlで洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さにn-ヘプタン100mlを加え、室温で30分攪拌した。結晶をろ取、n-ヘプタン50mlで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)してエチル 2- { 6- [ (メチルアミノ) カルボニル ] - 2-ナフチル } - 2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテートを9.82g得た(収率96%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.13 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.05 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.33 (2H, dd,  $J=9.8, 16\text{Hz}$ ), 4.04-4.13 (2H, m), 5.14 (1H, s), 6.35 (1H, brs), 6.84 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.07-7.11 (6H, m), 7.26-7.38 (10H, m), 7.69-7.84 (4H, m), 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s).

【 0 0 5 8 】

実施例 1 : 6 - [ 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - ( 1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) プロピル ] - N - メチル - 2 - ナフタミドの製造

水素化ホウ素ナトリウム 26.7g(0.71mol, 8eq)にエタノール360ml、THF 156mlを加えた。0℃で塩化カルシウム39.3g(0.35mol, 4eq)を加え、1～3℃で30分攪拌した。0℃でエチル 2 - { 6 - [ (メチルアミノ) カルボニル ] - 2 - ナフチル } - 2 - ヒドロキシ - 2 - ( 1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) アセテート60g(98mmol)のTHF 204ml溶液を滴下した。0～10℃で30分、20～26℃で5時間攪拌した。水360ml、1N塩酸水溶液1.44lを順次滴下した。25℃で1時間攪拌した。結晶をろ取、水500mlで2回洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)して6 - [ 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - ( 1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) プロピル ] - N - メチル - 2 - ナフタミドを54.5g得た(収率87%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.27-2.39 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 3.05 (3H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.53 (1H, br s), 3.72 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 4.44 (1H, s), 6.38 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, s), 7.11-7.14 (6H, m), 7.25-7.41 (10H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.70-7.76 (3H, m) 7.96 (1H, s), 8.20 (1H, s).

【 0 0 5 9 】

実施例 2 : 6 - [ 1 , 3 - ジヒドロキシ - 1 - ( 1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) プロピル ] - N - メチル - 2 - ナフタミドの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン52.9ml(0.37mol, 3eq)をTHF 1.3lに加えた。-65℃以下で1.6M n - ブチルリチウムのヘキサン溶液234ml(0.37mol, 3eq)を23分かけて滴下した。-65℃で20分攪拌後、-65℃以下で酢酸エチル36.6ml(0.37mol, 3eq)を10分かけて滴下した。-65℃で45分攪拌後、-65℃以下でN - メチル - 6 - [ ( 1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) カルボニル ] - 2 - ナフタミド65g(0.13mol)のTHF 260ml溶液を25分かけて滴下した。-65℃で1時間、-40～-30℃で2時間攪拌した。-20℃以下で飽和塩化アンモニウム水溶液370mlを滴下後、30℃まで加温した。分液後、有機層を飽和食塩水370mlで2回洗浄した。減圧濃縮してエチル 2 - { 6 - [ (メチ

ルアミノ) カルボニル] - 2 - ナフチル} - 2 - ヒドロキシ - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アセテートを102g得た。

エチル 2 - { 6 - [ (メチルアミノ) カルボニル] - 2 - ナフチル} - 2 - ヒドロキシ - 2 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) アセテート 5.8gのTHF 40ml溶液に水素化ホウ素ナトリウム2.9g(76.6mol, 8eq)を加え、0～5℃で塩化カルシウム4.25g(38.2mol, 4eq)を加えた。0～5℃でエタノール40mlを15分かけて滴下した。0～5℃で30分攪拌後、40～45℃で7時間攪拌した。25℃で水215mlを加え、1N塩酸水溶液76.6mlを滴下した。50～55℃で1時間攪拌後、25℃で4時間攪拌した。結晶をろ取、水30mlで2回洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)して6 - [1, 3 - ジヒドロキシ - 1 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピル] - N - メチル - 2 - ナフタミドを5.3g得た(収率94%)。

<sup>1</sup>H NMRは実施例1で得られた化合物と一致した。

【 0 0 6 0 】

実施例3：6 - [7 - ヒドロキシ - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - ピロロ [1, 2 - c] イミダゾール - 7 - イル] - N - メチル - 2 - ナフタミドの製造

6 - [1, 3 - ジヒドロキシ - 1 - (1 - トリチル - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) プロピル] - N - メチル - 2 - ナフタミド2g(3.523mmol)にTHF 20ml、ジイソプロピルエチルアミン1.23ml(3.14mmol, 2eq)を加えた。THF 20mlを追加した。2～3℃で塩化メチルスルホニル0.35ml(4.58mmol, 1.3eq)を滴下後、2～3℃で25分攪拌した。2～3℃でジメチルスルホキシド16mlを滴下後、0～3℃で45分攪拌した。0～3℃で塩化メチルスルホニル0.2ml、ジイソプロピルエチルアミン0.5mlを追加、0～3℃で20分攪拌した。0～8℃で水4mlを滴下、分液した。水層を酢酸エチル10mlで2回再抽出して有機層を合わせ、飽和食塩水4mlで2回洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。濃縮残さをアセトニトリル15mlで溶解後、60～63℃で20分攪拌した。反応液にメタノール4.5ml、ジイソプロピルエチルアミン1.23ml(3.14mmol, 2eq)を加えた。60～63℃で2時間攪拌した。25℃まで冷却後、飽和塩化アンモニウム水溶液30ml、酢酸エチル40mlを加え、分液した。有機層を0.5N塩酸 - 飽和塩化アンモニ

ウム水溶液10mlで逆抽出した。水層を合わせ、30%水酸化ナトリウム水溶液でpH8に調整した。25℃で18時間15分、0～5℃で1時間25分撈拌した。結晶をろ取、水洗した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)して6-[7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-7-イル]-N-メチル-2-ナフタミドを0.87g得た(収率80%)。

$^1\text{H}$  NMR (( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ) :  $\delta$  2.89-3.02 (2H, m), 3.04 (3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.12-4.25 (1H, m), 4.27-4.43 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.20 (1H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, s), 7.63 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 7.83 (2H, s), 7.89 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, s).

【0061】

参考例5: エチル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} - (2S) -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテートの製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末2616g(40mol)にTHF 10l、クロロトリメチルシラン253ml(2mol)を加えた。25℃で30分撈拌した。25～35℃でブromo酢酸エチル2212ml(20mol)のTHF 25l溶液を滴下した。31～35℃で30分撈拌した。0～5℃で上記リフォルマツキー試薬431ml(0.23mol)に(+)-シンコニン 21.2g(72mmol, 1.25eq)を加えた。0～5℃でピリジン 18.6ml(230mmol, 4eq)を7分かけて滴下した。0～5℃で20分撈拌した。-42～-40℃でN-メチル-6-[ (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] -2-ナフタミド30g(57.5mmol)のTHF 300ml溶液を30分かけて滴下した。-45～-40℃で1時間撈拌した。1N塩酸水溶液430mlを滴下後、酢酸エチル430mlで希釈後、20～25℃で30分撈拌した。分液後、有機層を1N塩酸水溶液290ml、水290ml、飽和重曹水290mlで2回、飽和食塩水290mlで順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル90mlを加え、50℃に加温して溶解させた。20～25℃で1時間撈拌した。IPE 90mlを加え、0～5℃で2時間撈拌した。結晶をろ取、IPE 30mlで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)してエチル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} - (2S) -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテートを29.2g得た (

収率83%、鏡像体過剰率93.5%ee)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.13 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.05 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.33 (2H, dd,  $J=98, 16\text{Hz}$ ), 4.04-4.13 (2H, m), 5.14 (1H, s), 6.35 (1H, brs), 6.84 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.07-7.11 (6H, m), 7.26-7.38 (10H, m), 7.69-7.84 (4H, m) 8.03 (1H, s), 8.22 (1H, s)。

【 0 0 6 2 】

実施例4: 6-[(1S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

エチル 2- { 6-[(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル } - (2S)-2-ヒドロキシ-2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)アセテート1.3g(2.13mmol)にTHF 13mlを加え、水素化ホウ素ナトリウム0.645g(17.1mmol, 8eq)を加えた。2℃で塩化カルシウム0.95g(8.53mmol, 4eq)を加えた。2℃でエタノール13mlを15分かけて滴下した。3~4℃で30分攪拌後、40~43℃で4時間攪拌した。水56mlを滴下した。1N塩酸水溶液17.1mlを滴下、酢酸エチル 40mlで希釈後、分液した。水層を酢酸エチル20mlで再抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水 20mlで2回洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さにIPEを加え、結晶をほぐし、ろ取、IPE洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)して6-[(1S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドを1.08g得た(収率89%、鏡像体過剰率92.0%ee)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2.27-2.39 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 3.05 (3H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 3.53 (1H, br s), 3.72 (2H, t,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 4.44 (1H, s), 6.38 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, s), 7.11-7.14 (6H, m), 7.25-7.41 (10H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.70-7.76 (3H, m) 7.96 (1H, s), 8.20 (1H, s)。

【 0 0 6 3 】

実施例5: 6-[(7S)-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

6-[(1S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミド0.35g(0.62mmol)



にTHF 7ml、ジイソプロピルエチルアミン0.42ml(2.47mmol, 4eq)を加えた。0～5℃で塩化メチルスルホニル0.072ml(0.93mmol, 1.5eq)を滴下後、0～5℃で40分攪拌した。メタノール1.8ml、アセトニトリル3.5ml、を加え、60～65℃で4時間攪拌した。25℃まで冷却後、酢酸エチル7mlを加え、0～5℃で0.5N塩酸-飽和塩化アンモニウム水溶液3.5mlを滴下後、水1mlを加えた。水層を分取後、有機層を0.5N塩酸-飽和塩化アンモニウム水溶液2mlで2回逆抽出した。水層を合わせ、1N水酸化ナトリウム水溶液でpH8に調整した。25℃で2時間、0～5℃で2時間攪拌した。結晶をろ取、水洗した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)して6-[ (7S)-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-c]イミダゾール-7-イル]-N-メチル-2-ナフタミドを0.87g得た(収率62%、鏡像体過剰率98.2%ee)。

$^1\text{H}$  NMR (( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2.89-3.02 (2H, m), 3.04 (3H, d,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 4.12-4.25 (1H, m), 4.27-4.43 (1H, m), 6.79 (1H, s), 7.20 (1H, q,  $J=4.6\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, s), 7.63 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 7.83 (2H, s), 7.89 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.28 (1H, s)。

【0064】

実施例6: 6-[ (1S)-1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末1.04g(16mmol)にTHF 8ml、クロロトリメチルシラン0.15ml(1.18mmol)を加え、35～40℃で5分攪拌した。45～52℃でブromo酢酸tert-ブチル2.36ml(16mmol)のTHF 20ml溶液を10分かけて滴下した。65～67℃で1時間攪拌後、25℃まで冷却した。(+) -シンコニン 1.32g(4.5mmol, 1.25eq)にTHF 8.5mlを加えた。4～6℃で上記リフォルマツキー試薬を15分かけて滴下した。5～7℃でピリジン 1.16ml(14.4mmol, 4eq)を2分かけて滴下した。5～6℃で30分攪拌した。-44～-39℃でN-メチル-6-[ (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル]-2-ナフタミド1.88g(3.6mmol)のTHF 15ml溶液を7分かけて滴下した。-44～-35℃で5時間20分攪拌した。1N塩酸水溶液10mlを滴下後、0℃まで加温した。酢酸エチル 50mlで希釈後、1N塩酸水溶液10mlを加え分液した。有機層を1N塩酸水溶液20mlで2

回、水20ml、飽和重曹水20mlで順次洗浄した。有機層を0.1N塩酸水溶液10ml、水10ml、酢酸エチル 10mlを加え、分液した。有機層を飽和食塩水20mlで洗浄後、20℃以下で減圧濃縮した。濃縮残さにn-ヘキサン10mlを加え、結晶をほぐし、ろ取、n-ヘキサン10mlで洗浄した。恒量になるまで風乾してtert-ブチル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} - (2S) -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテートを2.48g得た(鏡像体過剰率95.0%ee)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.30 (9H, s), 3.05 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.25 (2H, dd,  $J=80, 16\text{Hz}$ ), 5.26 (1H, s), 6.34 (1H, d,  $J=4.7\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.07-7.11 (6H, m), 7.25-7.37 (10H, m), 7.70-7.84 (4H, m) 8.04 (1H, s), 8.21 (1H, s)

水素化ホウ素ナトリウム0.47g(12.5mmol, 8eq)にエタノール6.5ml、THF 6.5mlに加えた。4～5℃で塩化カルシウム0.7g(6.27mmol, 4eq)を加え、4～5℃で35分攪拌した。5℃でtert-ブチル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} - (2S) -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテート1g(1.57mmol)を加えた。23～29℃で6時間攪拌した。水35mlを滴下した。1N塩酸水溶液 12.5mlを滴下、酢酸エチル20mlで希釈後、分液した。水層を酢酸エチル20mlで再抽出した。有機層を合わせ、水10ml、飽和食塩水10mlで順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さをエタノール1mlで溶解させ、一晚静置した。結晶をろ取、エタノール0.2mlで洗浄した。ろ液を減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル0.5ml、IPE 1mlを加え、結晶をほぐし、ろ取、酢酸エチル/IPE=1/1 0.75mlで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(40℃)して6- [(1S) -1, 3-ジヒドロキシ-1- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル] -N-メチル-2-ナフタミドを0.5g得た(収率61%)。

$^1\text{H}$  NMRは実施例4で得られた化合物と一致した。

【0065】

参考例6: イソプロピル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イ

ル) アセテートの製造

亜鉛粉末5gに0.1N塩酸水溶液 50mlを加え、10分激しく攪拌後、ろ取、水30ml、エタノール30ml、エーテル30mlで順次洗浄した。亜鉛をろ取、100℃で8時間真空乾燥した。アルゴン雰囲気下、上記亜鉛粉末0.52g(8mmol)にTHF 4ml、クロロトリメチルシラン0.075ml(0.59mmol)を加えた。25～28℃で2分攪拌後、ブromo酢酸イソプロピル1.04ml(8mmol)のTHF溶液10mlを10分かけて滴下した。45～50℃で45分攪拌した。-33～-35℃でN-メチル-6-[(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル]-2-ナフタミド0.94g(1.8mmol)のTHF 7.5ml溶液を5分かけて滴下した。-40～-35℃で30分、15～25℃で3時間、45～50℃で50分攪拌した。25℃で1N塩酸水溶液5mlを滴下後、酢酸エチル 25mlで希釈、1N塩酸水溶液 5mlを加え分液した。有機層を1N塩酸水溶液 5mlで2回、水10ml、飽和重曹水5ml、飽和食塩水5mlで順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル2mlを加えた。結晶をろ取、酢酸エチル1mlで洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(40℃)してイソプロピル 2- {6- [(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-2-ヒドロキシ-2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)アセテートを0.78g得た(収率70%)。

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  1.06 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.13 (3H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 3.06 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.30 (2H, dd,  $J=86, 16\text{Hz}$ ), 4.93 (1H, quint,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 5.20 (1H, s), 6.33 (1H, d,  $J=4.1\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.07-7.11 (6H, m), 7.26-7.39 (10H, m), 7.71-7.83 (4H, m) 8.02 (1H, s), 8.21 (1H, s).

【0066】

実施例7: 6- [1, 3-ジヒドロキシ-1-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)プロピル]-N-メチル-2-ナフタミドの製造

水素化ホウ素ナトリウム0.095g(2.51mmol, 8eq)にTHF 3ml、塩化亜鉛0.17g(1.25mmol, 8eq)を加えた。25℃で10分攪拌した。イソプロピル 2- {6- [(メチルアミノ)カルボニル]-2-ナフチル}-2-ヒドロキシ-2-(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)アセテート0.2g(0.31mmol)を加えた。40℃で31時間攪拌した。25℃まで冷却後、水3滴滴下後、水11ml、飽和

塩化アンモニウム水溶液1ml、酢酸エチル12mlを加え、分液した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液1mlと水8mlの混合溶液、水8mlで2回、順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さを水4mlでほぐし、結晶をろ取した。恒量になるまで真空乾燥（40℃）して6-〔1, 3-ジヒドロキシ-1-（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）プロピル〕-N-メチル-2-ナフタミドを0.15g得た（収率76%）。

<sup>1</sup>H NMRは実施例1で得られた化合物と一致した。

【0067】

実施例8：6-〔（1S）-1, 3-ジヒドロキシ-1-（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）プロピル〕-N-メチル-2-ナフタミドの製造

アルゴン雰囲気下、亜鉛粉末1.04g(16mmol)にTHF 8ml、クロロトリメチルシラン0.15ml(1.18mmol)を加え、35～40℃で5分攪拌した。45～52℃でブromo酢酸tert-ブチル2.36ml(16mmol)のTHF 20ml溶液を10分かけて滴下した。65～67℃で1時間攪拌後、25℃まで冷却した。(+)シンコニン 1.32g(4.5mmol, 1.25eq)にTHF 8.5mlを加えた。4～6℃で上記リフォルマツキー試薬を15分かけて滴下した。5～7℃でピリジン 1.16ml(14.4mmol, 4eq)を2分かけて滴下した。5～6℃で30分攪拌した。-44～-39℃でN-メチル-6-〔（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）カルボニル〕-2-ナフタミド1.88g(3.6mmol)のTHF 15ml溶液を7分かけて滴下した。-44～-35℃で5時間20分攪拌した。1N塩酸水溶液10mlを滴下後、0℃まで加温した。酢酸エチル 50mlで希釈後、1N塩酸水溶液10mlを加え分液した。有機層を1N塩酸水溶液20mlで2回、水20ml、飽和重曹水20mlで順次洗浄した。有機層を0.1N塩酸水溶液10ml、水10ml、酢酸エチル 10mlを加え、分液した。有機層を飽和食塩水20mlで洗浄後、20℃以下で減圧濃縮した。濃縮残さにn-ヘキサン10mlを加え、結晶をほぐし、ろ取、n-ヘキサン10mlで洗浄した。恒量になるまで風乾してtert-ブチル 2-〔6-〔（メチルアミノ）カルボニル〕-2-ナフチル〕-（2S）-2-ヒドロキシ-2-（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）アセテートを2.48g得た（鏡像体過剰率95.0%ee）。

水素化ホウ素ナトリウム 0.47g(12.5mmol, 8eq)にTHF 15mlを加えた。30℃

で塩化亜鉛0.85g(6.27mmol, 4eq)を加え、35～37℃で15分撈拌した。35℃でtert-ブチル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} - (2S) -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテート1g(1.57mmol)を加えた。45～49℃で24時間30分撈拌した。35℃以下で水5mlを滴下した。水15ml、飽和塩化アンモニウム水溶液5mlを加え、20～25℃で6時間撈拌した。酢酸エチル50ml、エタノール10ml、水10mlで希釈後、不溶物をろ過した。ろ液を分液後、有機層を水20ml、飽和食塩水20mlで順次洗淨した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル 1ml、IPE 2mlを加え、結晶をほぐし、ろ取、酢酸エチル/IPE=1/1 1.25mlで2回洗淨した。恒量になるまで真空乾燥(40℃)して6- [(1S) -1, 3-ジヒドロキシ-1- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル] -N-メチル-2-ナフタミドを0.48g得た(収率58%)。

<sup>1</sup>H NMRは実施例4で得られた化合物と一致した。

【0068】

実施例9: 6- [1, 3-ジヒドロキシ-1- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル] -N, N-ジイソプロピル-2-ナフタミドの製造

水素化ホウ素ナトリウム0.11g(2.94mmol, 8eq)にエタノール1.5ml、THF 1.5mlを加えた。0℃で塩化カルシウム0.16g(1.47mmol, 4eq)を加え、0～3℃で25分撈拌した。0℃でエチル 2- {6- [(ジイソプロピルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル} -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテート 0.25g(0.37mmol)を加えた。20～23℃で8時間15分撈拌した。水13mlを滴下後、25℃で15分撈拌した。結晶をろ取、水で洗淨した。恒量になるまで真空乾燥(50℃)して6- [1, 3-ジヒドロキシ-1- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) プロピル] -N, N-ジイソプロピル-2-ナフタミドを0.21g得た(収率90%)。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 1.34 (12H, br s), 2.27-2.40 (1H, m), 2.48-2.61 (1H, m), 3.70 (2H, t, J=5.0Hz), 3.83 (3H, br s), 4.54 (1H, s), 6.78 (1H, d, J=1.6Hz), 7.08-7.17 (6H, m), 7.28-7.40 (11H, m), 7.51 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.71-7.81 (3H, m) 7.97 (1H, s)。

【0069】

参考例7: エチル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル } - (2S) -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテートの製造

アルゴン雰囲気下、19～21℃でRieke-Zn 5gのTHF105ml溶液にブromo酢酸エチル8.44ml(76.5mmol)のTHF 35ml溶液を20分かけて滴下した。20～25℃で20分攪拌後、3時間30分静置した。8℃で上記リフォルマツキー試薬30mlに(+)-シンコニン1.26g(4.3mmol, 1.25eq)を加えた。5～7℃でピリジン 1.1ml(13.8mmol, 4eq)を滴下した。4～7℃で15分攪拌後、-8～-6℃でN-メチル-6- [(1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) カルボニル] -2-ナフタミド1.79g(3.4mmol)のTHF 15ml溶液を滴下した。-10～-8℃で2時間30分攪拌した。1N塩酸水溶液10mlを滴下後、0℃まで加温した。酢酸エチル50mlで希釈後、1N塩酸水溶液10mlを加え分液した。有機層を1N塩酸水溶液20mlで2回、水20ml、飽和重曹水20ml、飽和食塩水20mlで順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル4ml、IPE 2mlを加えた。結晶をろ取、酢酸エチル2mlで3回洗浄した。恒量になるまで真空乾燥(40℃)してエチル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル } - (2S) -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテートを1.41g得た(収率68%、鏡像体過剰率63.1%ee)。

<sup>1</sup>H NMRは参考例5で得られた化合物と一致した。

【0070】

参考例8: エチル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル } - (2S) -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテートの製造

tert-ブチル 2- {6- [(メチルアミノ) カルボニル] -2-ナフチル } - (2S) -2-ヒドロキシ-2- (1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル) アセテート5g(7.84mmol)にエタノール 150ml、テトライソプロポキシシタタン6.9ml(23.5mmol, 3eq)を加えた。60～65℃で28時間40分攪拌した。0～10℃で1N塩酸水溶液50mlを滴下、酢酸エチル150mlで希釈後、飽和食塩水50ml

1を加え、分液した。有機層を1N塩酸水溶液25mlと飽和食塩水65mlの混合溶液で2回、飽和重曹水25ml、飽和食塩水50mlで2回、順次洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さに酢酸エチル50ml、THF 10ml、水10mlを加え、分液した。有機層を飽和食塩水10mlで2回洗浄した。減圧濃縮後、濃縮残さにIPE 15mlを加え、結晶をほぐし、ろ取、IPE 5mlで2回洗浄した。恒量になるまで真空乾燥（40℃）してエチル 2-〔6-〔（メチルアミノ）カルボニル〕-2-ナフチル〕-（2S）-2-ヒドロキシ-2-（1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル）アセテートを3.8g得た（収率80%、鏡像体過剰率94.8%ee）。

<sup>1</sup>H NMRは参考例5で得られた化合物と一致した。

【0071】

【発明の効果】

以上記載したごとく、本発明によれば上記一般式（I）で表されるステロイドC<sub>17,20</sub>リアーゼ阻害剤およびその製造中間体を工業的に有利な方法で得ることができ非常に有用である。

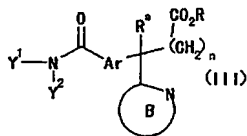
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 下記一般式 (I) で表されるステロイド C<sub>17,20</sub> リアーゼ阻害剤の工業的に有利な製造法の提供。

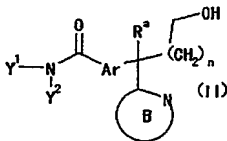
【解決手段】 一般式 (III)

【化 1】



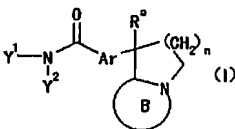
〔式中、Rはエステル残基を、R<sup>a</sup>は水素原子または置換基を、Arは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基を、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>は同一または異なって水素原子または置換基を、環Bは置換基を有していてもよい含窒素環を、nは1ないし3の整数をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を、金属水素錯化合物および金属ハロゲン化物の存在下還元し、一般式 (II)

【化 2】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩を得、次いでこの一般式 (II) の化合物を閉環反応に付す一般式 (I)

【化 3】



〔式中、各記号は前記定義と同意義をそれぞれ示す。〕で表される化合物またはその塩の製造方法。



特 2 0 0 2 - 0 0 3 8 2 1

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002934]

1. 変更年月日 1992年 1月22日

[変更理由] 住所変更

住 所 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

氏 名 武田薬品工業株式会社